

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/101421 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00, Markus [DE/DE]; Feldkircher Strasse 46, 56567 Neuwied (DE).  
31/465
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04816 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 12, 50389 Wesseling (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 2003 (08.05.2003) (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (30) Angaben zur Priorität: 102 24 612.2 4. Juni 2002 (04.06.2002) DE  
Erklärung gemäß Regel 4.17:  
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).  
Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON FALKENHAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE). MÜLLER, Walter [DE/DE]; Hindenburgwall 12, 56626 Andernach (DE). KRUMME,  
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/101421 A1

(54) Title: FILM-SHAPED PREPARATIONS WITH IMPROVED CHEMICAL STABILITY CONTAINING ACTIVE SUBSTANCES AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFHALTIGE FILMFÖRMIGE ZUBEREITUNGEN MIT VERBESSERTER CHEMISCHER STABILITÄT, UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped preparation containing active ingredients for application in the oral cavity or for transmucosal application. The invention is characterised in that the preparation has a peroxide-number which is at the most 40.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige wirkstoffhaltige Zubereitung zur Applikation in der Mundhöhle oder zur transmukosalen Applikation, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung eine Peroxid-Zahl aufweist, die höchstens 40 beträgt.

Wirkstoffhaltige filmförmige Zubereitungen mit verbesserter chemischer Stabilität, und Verfahren zu deren Herstellung.

- 5 Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige filmförmige Zubereitungen, die zur Applikation in der Mundhöhle und zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen verwendet werden können, und die sich durch eine verbesserte chemische Stabilität auszeichnen.
- 10 Die Erfindung erstreckt sich ferner auf Herstellungsverfahren, mittels welcher wirkstoffhaltige Filme der genannten Art erhalten werden können.

Wirkstoffhaltige Filme weisen im allgemeinen eine Matrix  
15 auf, die ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen enthält. In dieser Polymermatrix ist mindestens ein Wirkstoff, z. B. ein Arzneistoff, in gelöster oder dispergierter Form enthalten. Häufig werden der Matrix verschiedenartige weitere Hilfsstoffe oder Zusatzstoffe zugesetzt, beispielsweise  
20 zur Einstellung verschiedener physikalischer oder pharmazeutischer Parameter. Derartige filmförmige Zubereitungen sind in der Lage, die enthaltenen Wirkstoffe am Applikationsort, beispielsweise in der Mundhöhle, freizusetzen, so daß sie vom Organismus resorbiert werden können.

25 Viele pharmazeutische Wirkstoffe sind chemisch instabil und können in Abbauprodukte zerfallen, beispielsweise durch längere Lagerung. Durch diese Abbaureaktionen wird die anfänglich vorhandene Wirkstoffmenge verringert, und die gebildeten Abbauprodukte können toxikologisch bedenklich  
30 sein. Infolge dieser Abbaureaktionen wird deshalb die Haltbarkeit der Arzneiformen verringert.

Für diese Abbaureaktionen sind einerseits bestimmte physikalische Parameter verantwortlich (z. B. Temperatur, Licht-  
35 einwirkung), andererseits aber auch die chemische Zusammensetzung der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Unter den Abbaureaktionen sind vor allem oxidative Reaktionen zu erwähnen; diese treten besonders stark ausgeprägt in Gegenwart von aktivem Sauerstoff, z. B. in Gegenwart von Peroxiden, auf. Dabei handelt es sich um Autoxidationsreaktionen, die als Kettenreaktionen ablaufen. Derartige Autoxidationsprozesse und die zugrundeliegenden Reaktionsmechanismen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Bei filmförmigen Zubereitungen ist in besonderem Maße mit dem Auftreten unerwünschter oxidativer Prozesse zu rechnen, da diese eine relative große Oberfläche aufweisen, die dem Angriff des Luftsauerstoffs ausgesetzt sein kann.

Um derartige Abbaureaktionen zu unterdrücken, werden derartige Arzneiformen üblicherweise unter Sauerstoffausschluß, z. B. unter einer Stickstoffatmosphäre, hergestellt und verpackt, oder es werden Antioxidantien verwendet. Es hat sich jedoch gezeigt, daß trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen bei längerer Lagerung von filmförmigen wirkstoffhaltigen Zubereitungen eine mehr oder weniger starke Abnahme des Wirkstoffgehalts eintritt, insbesondere dann, wenn es sich um oxidationsempfindliche Wirkstoffe handelt.

Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand deshalb darin, filmförmige wirkstoffhaltige Zubereitungen der im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Art anzugeben, die eine verbesserte Wirkstoff-Stabilität aufweisen. Ferner bestand die Aufgabe darin, Verfahren aufzuzeigen, welche die Herstellung solcher Zubereitungen ermöglichen.

Überraschenderweise wird diese Aufgabe durch Zubereitungen und Herstellungsverfahren gemäß den vorliegenden Ansprüchen gelöst.

Erfindungsgemäß läßt sich die Wirkstoffstabilität bei den genannten filmförmigen Zubereitungen dadurch verbessern,

indem die Peroxidzahl der Zubereitung bei der Herstellung auf einen Wert von höchstens 40, vorzugsweise höchstens 15, insbesondere von höchstens 5 eingestellt wird.

- 5 Die Peroxidzahl ist ein Maß für den Gehalt an Peroxiden; sie gibt die Menge an Milli-Äquivalenten aktiven Sauerstoffs pro kg einer Substanz an. Aufgrund der Begrenzung der Peroxidzahl auf einen Höchstwert von 40, vorzugsweise von 15 und insbesondere von 5, sind die erfindungsgemäßen  
10 filmförmigen Zubereitungen im wesentlichen frei von aktivem Sauerstoff.

Unter "aktivem Sauerstoff" wird Sauerstoff verstanden, der eine Oxidationsstufe aufweist, die größer als -2 ist. Insbesondere umfaßt dieser Begriff molekularen Sauerstoff so-  
15 wie Peroxide der allgemeinen Struktur  $R-O-O-R'$ , worin R und R' H-Atome sind, oder R ein Alkylrest und R' ein H-Atom ist, oder R und R' Alkylreste sind, wobei R und R' identisch oder verschieden sein können.

- 20 Es hat sich gezeigt, daß eine akzeptable, über Monate andauernde Lagerstabilität nur erreicht werden kann, wenn der relative Anteil des aktiven Sauerstoffs den Wert von 2 Gew.-% nicht übersteigt. Beispielsweise kann eine wirk-  
25 stoffhaltige filmförmige Zubereitung ("wafer") 200 mg eines Wirkstoffs mit einem Molekulargewicht von 250 Dalton enthalten, welches 0,8 mmol Wirkstoff entspricht. Der Anteil des aktiven Sauerstoffs darf in diesem Fall nicht mehr als 2 % dieses Wertes betragen, d. h. ein Gehalt von 0,016 mmol  
30 aktiven Sauerstoffs darf nicht überschritten werden. Dieser Wert entspricht einer Peroxidzahl von ca. 30. Bei dem genannten Wafer kann es sich beispielsweise um einen lutschbaren Wafer mit einem Flächengewicht von  $500 \text{ g/m}^2$  und einer Wirkstoffbeladung von 40 % handeln, mit einer Flächenaus-  
35 dehnung von  $10 \text{ cm}^2$ .

Im Falle von dünneren, schnell freisetzenden Wafern mit einer niedrigeren Wirkstoffbeladung ergibt sich eine entsprechend niedrigere Obergrenze für Gehalt an aktivem Sauerstoff. Wenn der vorstehend erwähnte Wirkstoff (Molekulargewicht 250 Dalton) in einer Menge von 14 mg in einem Wafer enthalten ist, entspricht dies 0,056 mMol Wirkstoff, und folglich darf der Gehalt an aktivem Sauerstoff den Wert von 0,001 mMol (entsprechend 2 %) nicht überschreiten. Dies entspricht einer Peroxidzahl von ca. 14. Der genannte Wafer kann beispielsweise ein Flächengewicht von 70 g/ m<sup>2</sup> und eine Wirkstoffbeladung von 20 Gew.-% aufweisen, wobei das Eigengewicht eines einzelnen Systems (Wafer) 70 mg beträgt.

Für die Bestimmung der Peroxidzahl gibt es verschiedene bekannte Methoden.

(A) Am gebräuchlichsten ist die Umsetzung einer definierten Menge der zu testenden Substanz in einer Chloroform/Eisessig-Lösung mit einem Überschuß an Iodid-Ionen und anschließender Rücktitration des gebildeten Iods mit Natriumthiosulfat.

(B) Weniger gebräuchlich und auf wässrige Lösungen beschränkt ist die Umsetzung der zu testenden Substanz mit Titan(IV)-Ionen und die photometrische Bestimmung des sich bildenden Peroxokomplexes.

(C) Besonders einfach durchzuführen ist ein semiquantitativer Peroxid-Test mit kommerziell erhältlichen Teststäbchen.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die bei der Herstellung der filmförmigen Zubereitungen verwendeten Rohstoffe oder Formulierungsbestandteile im Ausgangszustand häufig relativ hohe Konzentrationen an Hydroperoxiden und Peroxiden aufweisen. Dies trifft häufig auf Polymere, Lösemittel und bestimmte Zusatzstoffe (z. B. Permeations-Enhancer) zu. Begünstigt durch die Gegenwart von Luftsauerstoff und Schwermetall-Verunreinigungen, kommt es zu Radikal-

Kettenreaktionen, in deren Verlauf bestimmte Bindungen in Wirkstoffmolekülen angegriffen werden, z. B. C-H-Bindungen in Benzyl- oder Allylstellung, tertiäre C-H-Bindungen und C-H-Bindungen in der Nähe von Ethersauerstoffatomen. Wirkstoffmoleküle, die über solche Gruppen verfügen, sind in besonderem Maße durch Peroxid-Angriff gefährdet.

Durch die erfindungsgemäß vorgeschlagene Verminderung der Peroxidzahl in der Zubereitung läßt sich die durch Radikalkettenreaktionen verursachte Wirkstoffinstabilität wesentlich wirksamer unterdrücken, als dies durch die bekannten Maßnahmen - Zusatz von Antioxidantien, Stickstoff-Atmosphäre - möglich ist. Der Grund hierfür ist vermutlich, daß der Zusatz von Antioxidantien oder Stabilisatoren dann nicht mehr wirksam ist, wenn schon die verwendeten Ausgangsmaterialien bzw. Formulierungsbestandteile relativ hohe Konzentrationen an Peroxiden bzw. Hydroperoxid-Radikalen enthalten.

Grundsätzlich läßt sich die Peroxidzahl der hergestellten filmförmigen Zubereitungen nach den oben beschriebenen Methoden (A) oder (B) bestimmen. Allerdings kann es unter Umständen schwierig sein, eine ausreichende Menge der zu testenden filmförmigen Zubereitung in einer nicht zu großen Menge des angegebenen Lösemittels zu lösen.

Zur Vereinfachung wird deshalb vorzugsweise so vorgegangen, daß der Peroxid-Gehalt eines jeden Formulierungsbestandteils der filmförmigen Zusammensetzung einzeln bestimmt wird (beispielsweise nach einer der oben angegebenen Methoden), und anschließend die Peroxidzahl der Zusammensetzung berechnet wird, wobei die Peroxidzahlen der einzelnen Formulierungsbestandteile entsprechend ihrem prozentualen Anteil an der Zusammensetzung gewichtet und schließlich addiert werden; diese Summe stellt die Gesamt-Peroxidzahl der Zusammensetzung dar. Bei der Berechnung der Gesamt-Peroxid-

zahl ist auch der Peroxid-Gehalt der bei der Herstellung verwendeten Lösemittel zu berücksichtigen.

Die Berechnung der Gesamt-Peroxidzahl wird durch folgendes  
5 Rechenbeispiel veranschaulicht:

Eine filmförmige Zusammensetzung besteht aus drei Formulie-  
rungsbestandteilen X, Y und Z, wobei der Anteil von X  
70 Gew.-%, der Anteil von Y 20 Gew.-% und der Anteil von Z  
10 Gew.-% beträgt. Für Bestandteil X wurde eine Peroxidzahl  
10 von 10 bestimmt, im Falle von Y und Z beträgt die Peroxid-  
zahl 15 bzw. 30.

Die Gesamt-Peroxidzahl berechnet sich wie folgt:  
$$(10 \times 70/100) + (15 \times 20/100) + (30 \times 10/100) =$$
$$= 7 + 3 + 3 = 13.$$

15

Wie ersichtlich, werden die Peroxidzahlen der einzelnen Be-  
standteile mit einem Faktor gewichtet, der ihrem prozentua-  
len Anteil an der Zusammensetzung entspricht.

20 Um die Stabilität der in den filmförmigen Zusammensetzungen  
enthaltenen Wirkstoffe weiter zu verbessern, ist nach einer  
bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß die Zusammen-  
setzung mindestens ein Antioxidans enthält. In Betracht  
kommen insbesondere Antioxidantien aus Gruppe, die Ascor-  
25 binsäure, Ascorbylpalmitat, Natriumsulfit, Natriumdisulfit,  
Natrium-metabisulfit, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Toco-  
pherole (Vitamin E), Tocopherolacetat, Vitamin A, Propyl-  
gallat, Octylgallat, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxyto-  
luol umfaßt. Daneben kommen auch viele Antioxidantien in  
30 Betracht, die in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wer-  
den. Die Konzentration dieser Stoffe beträgt vorzugsweise  
0,001 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 3 Gew.-%,  
jeweils bezogen auf die filmförmige Zusammensetzung.

35 Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zusammensetzungen weisen  
eine Polymermatrix auf, die einschichtig oder auch mehr-

schichtig sein kann; in jedem Fall ist mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig. Die Polymermatrix enthält mindestens ein Polymer, oder ein Polymergemisch, als Grundsubstanz(en). Der Polymer-Anteil beträgt vorzugsweise 10 bis 5 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 25-85 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte filmförmige Zusammensetzung.

Die Dicke der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Filme liegt vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 1 mm.

10 Für die Herstellung der Polymermatrix werden insbesondere folgende Polymere bevorzugt: Cellulose-Ether, insbesondere Ethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethyl-Cellulose, Ge-  
15 mische von Cellulose-Ethern, sowie Celluloseacetat, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyurethan, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alginate, Pectine, Gelatine, Stärke, und natürliche Gummen.

20 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß die Matrix ein oder mehrere Polymer(e) enthält, das/die aus der Gruppe der hydrophilen, wasserlöslichen oder in wässrigen Medien zerfallsfähigen Polymere ausgewählt ist/sind. Auf diese Weise kann die Wirkstoff-Frei-  
25 setzung aus der Zusammensetzung durch die Löslichkeit bzw. durch die Zerfallsfähigkeit in wässrigen Medien, z. B. in Körperflüssigkeiten, gesteuert werden. Beispielsweise können die Filme wahlweise als schnell oder als langsam freisetzen-  
30 dende Systeme formuliert werden.

Als hydrophile, wasserlösliche oder in wässrigen Medien zerfallsfähige Polymere kommen insbesondere in Betracht: Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulo-  
35 se, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Po-



lyvinylpyrrolidon, Polyacrylate, wasserlösliche Polysaccharide, insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane und Pektine, Proteine, vorzugsweise gelbildende Proteine, insbesondere Gelatine.

5     Ferner ist gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß zumindest eine Schicht oder zumindest eine Oberfläche der Zubereitung mukoadhäsive Eigenschaften aufweist.

10    Die mukoadhäsiven Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt. Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mukoadhäsiven Formulierung  
15    sein können, kommen - ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende Polymere in Betracht: Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose,  
20    Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate.

25    Als Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten sind, kommen grundsätzlich alle pharmazeutischen Wirkstoffe in Betracht, sowie alle anderen Wirkstoffe, die geeignet sind, in physiologische Vorgänge bei Mensch oder Tier einzugreifen.

30    Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Verabreichung von Wirkstoffen, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in erhöhtem Maße für oxidative Abbaureaktionen empfänglich sind. Hierzu gehören vor allem Wirkstoffmoleküle, die über mindestens eine der folgenden Teilstrukturen verfügen:

35    - sekundäre oder tertiäre Aminogruppen

- C=C-Doppelbindungen, konjugierte Doppelbindungen
- C-H-Gruppen in Allylstellung
- benzyllische C-H-Gruppen
- tertiäre C-H-Gruppen
- 5 - Sulfid-, Thioether- oder Sulfoxidgruppen.

Beispiele für solche Wirkstoffe sind: Steroide wie 17-beta-Estradiol, heterozyklische Verbindungen wie Dihydropyridine (z. B. Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ), Nicotin, (-)-5,6,7,8,-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethylamino]-1-naphthol, aromatische Verbindungen, insbesondere substituierte aromatische Verbindungen (z. B. Adrenalin, Salizylsäure und -derivate, Phenothiazine); sauerstoffempfindliche Biopolymere, Proteine, oxidationsanfällige Stoffe wie Amine, Hydroxylamine, Alkohole und Aldehyde.

Zur Erzielung bestimmter Wirkungen oder zur Modulation der chemischen oder physikalischen Eigenschaften kann es vorteilhaft sein, wenn die filmförmigen Zubereitungen einen oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Farbstoffe und Pigmente, Zerfallsförderer, Netzmittel, resorptions- oder permeationsfördernden Substanzen, pH-Regulatoren, Füllstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe und Süßstoffe. Hierfür geeignete pharmazeutisch verträgliche Stoffe sind dem Fachmann bekannt. Diese Zusatzstoffe können vorzugsweise in einer Gesamtkonzentration von bis zu 50 Gew.-% enthalten sein, insbesondere in einer Gesamtkonzentration von 1,0 bis 15 Gew.-%.

Als Weichmacher kommen beispielsweise solche aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, Alkohole (insbesondere höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol), Triglyceride, mehrwertige Alkohole, Carbonsäuren, Derivate von Carbonsäuren, Ether, Ester (z. B. Diethylphthalat, n-Butyladipat, Citronensäure-Ester) und Amine in Betracht.

Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften kann die Wirkstoffmatrix Füllstoffe enthalten, beispielsweise Titan-  
dioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle, feinverteiltes Sil-  
ciumdioxid oder Maisstärke.

5 Als Resorptions- oder Permeationsbeschleuniger (Enhancer)  
eignen sich insbesondere Stoffe, die ausgewählt sind aus  
der Gruppe, die folgende Stoffe bzw. Stoffklassen umfaßt:  
gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Fettsäure-Ester,  
10 insbesondere Ester mit Methanol, Ethanol oder Isopropanol  
(z. B. Ölsäureethylester, Ölsäuremethylester, Laurinsäure-  
methylester, Laurinsäureethylester, Adipinsäuremethylester,  
Adipinsäureethylester), geradkettige oder verzweigte Fett-  
alkohole bzw. deren Ester, insbesondere Ester mit Essigsäu-  
15 re oder Milchsäure (z. B. Ethyloleat, Ethyllaurat, Ethyl-  
palmitat, Ethyllactat, Propyllactat, Propylpalmitat, Pro-  
pyllaurat, Propyloleat), mehrwertige aliphatische Alkohole  
oder Polyethylenglykole, Sorbitanfettsäureester und deren  
durch Ethoxylierung erhältlichen Derivate, Fettalkohol-  
20 ethoxylate, Polyoxyethylenfettsäureester, Laurinsäurediet-  
hanolamid, Ölsäurediethanolamid, Kokosfettsäurediethanola-  
mid, D-alpha-Tocopherol, Laurinsäurehexylester, 2-Octyl-  
dodecanol, Dexpanthenol, Isopropylidenglycerol, Transcutol  
(= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-  
25 Toluolamid), Solketal, Ethanol, 1,2-Propandiol oder andere  
kurzkettige Alkohole (d. h. Alkohole mit bis zu 6 C-At-  
omen), sowie Menthol und andere ätherische Öle oder Bestand-  
teile ätherischer Öle. Um den Wirkstoff-Flux zu optimieren,  
können auch Kombinationen zweier oder mehrerer Enhancer  
30 eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich in vorteil-  
hafter Weise zur trans mukosalen Verabreichung von Arznei-  
stoffen, beispielsweise über die Mundschleimhaut, aber auch  
35 an andere Schleimhautoberflächen des Körpers. Durch die mu-  
koadhäsiven Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Filmschicht

kann eine kontrollierte Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum hinweg erfolgen. Die filmförmigen Zubereitungen können vorzugsweise zur Freisetzung von Wirkstoffen oder anderen Stoffen, z.B. von Geschmacks- oder Aromastoffen, in der Mundhöhle eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können ferner auch als orale Darreichungsformen verwendet werden, welche die Freisetzung und/oder Resorption von pharmazeutischen Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt ermöglichen. Beispielsweise kann im Falle von lutschbaren filmförmigen Zubereitungen die beim Lutschen entstehende wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension geschluckt und anschließend im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Als lutschbare wirkstoffhaltige Systeme werden bevorzugt relativ dicke Filme verwendet, vorzugsweise mit einer Dicke von bis zu 5 mm, insbesondere von 0,5 bis 5 mm.

Die Erfindung umfaßt aber auch solche orale filmförmige Arzneiformen, die zum Schlucken bestimmt sind und bei denen die Wirkstofffreisetzung im wesentlichen erst im Gastrointestinaltrakt einsetzt. Dies schließt auch solche filmförmige wirkstoffhaltige System mit ein, die nach oraler Verabreichung zunächst in der Mundhöhle in Bruchstücke zerfallen, die dann geschluckt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Herstellungsverfahren, mittels derer filmförmige Zubereitungen der vorstehend genannten Art erhalten werden können.

Erfindungsgemäß erfolgt die Herstellung auf die Weise, daß in einem ersten Schritt die Peroxidzahl eines jeden der für die Herstellung der Zubereitung gemäß Rezeptur vorgesehenen Formulierungsbestandteile (einschließlich der verwendeten Lösemittel) bestimmt wird.

Anschließend werden in einem weiteren Schritt die Formulierungsbestandteile in der Weise ausgewählt, daß die Summe der Peroxidzahlen der einzelnen Formulierungsbestandteile

höchstens 40 beträgt, wobei die Peroxidzahl eines jeden Formulierungsbestandteils entsprechend dem prozentualen Anteil dieses Bestandteils an der Zubereitung gewichtet wird.

- 5 Aus diesen so ausgewählten Formulierungsbestandteilen wird eine Lösung, Dispersion oder Schmelze hergestellt, welche den/die freizusetzenden Wirkstoff(e) enthält. Diese Lösung, Dispersion oder Schmelze wird durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren auf eine  
10 inerte Unterlage beschichtet und getrocknet oder abkühlen lassen, wodurch eine Filmschicht gebildet wird.

- Falls sich bei der Bestimmung der Peroxidzahlen der einzelnen Komponenten herausstellt, daß ein zu hoher Peroxid-  
15 Gehalt vorliegt, so kann entweder ein Ersatzstoff für diese Komponente (z. B. ein Rohstoff eines anderen Herstellers) ausgewählt werden, der möglicherweise eine niedrigere Peroxidzahl aufweist, oder der betreffende Formulierungsbestandteil wird einer Behandlung unterworfen, welche geeignet ist, den Peroxid-Gehalt zu vermindern. Hierzu kommt eine Behandlung mit Reduktionsmittel(n) in Betracht, beispielsweise mit einem anorganischen Sulfit oder Hydrogensulfit, vorzugsweise mit Natriumsulfit oder Natriumhydrogensulfit, jeweils in wässriger Lösung (z. B. 5 bis 30  
25 Gew.-%). Der betreffende Formulierungsbestandteil wird dabei in einer alkoholischen Lösung, vorzugsweise in methanolischer oder ethanolischer Lösung, mit der genannten wässrigen Lösung des Reduktionsmittels versetzt. Durch diese Behandlung werden die anwesenden Peroxide in schneller Reaktion problemlos zerstört.  
30

- Abhängig von den Lösungseigenschaften des zu behandelnden Bestandteils kann dieser auch in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst werden, oder in einem Alkohol-Wasser-Gemisch. Falls es sich bei dem zu behandelnden Formulierungsbestandteil oder Hilfsstoff um eine Flüssigkeit handelt (z. B. Lösemittel), kann die Behandlung in der Weise erfolgen, daß  
35

diese Flüssigkeit direkt mit einer wässrigen Lösung des Reduktionsmittels (z. B. Natriumsulfit) versetzt wird.

Die Verwendung von Natriumsulfit bzw. Natriumhydrogensulfit ist besonders vorteilhaft, da es sich hierbei um pharmazeutisch erlaubte Hilfsstoffe handelt, so daß eine spätere Abtrennung nicht erforderlich ist.

Falls es zur Ausfällung von Reaktionsprodukten kommt, können diese durch Zentrifugation, Sedimentation oder Filtration abgetrennt werden.

Nach dieser Behandlung sind die Materialien praktisch frei von Peroxiden und können selbst bei vorheriger erheblichen Belastung bedenkenlos eingesetzt werden. Eine zusätzliche Verbesserung der Stabilität kann durch den Zusatz von Antioxidantien erreicht werden, die die Bildung von neuen Peroxiden während der Lagerung der Systeme unterdrücken bzw. verlangsamen.

Die Erfindung und ihre vorteilhaften Eigenschaften werden durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Es wurden filmförmige Zubereitungen nach folgenden Rezepturen hergestellt:

Beispiel 1:

Ethanol/ Wasser

Nikotin	15%
HPMC	79,998%
Menthol	5%

Ascorbylpalmitat	0,002 %
------------------	---------

**Beispiel 2:****Ethanol/ Wasser**

	<b>Nikotin</b>	<b>15%</b>
	<b>HPMC</b>	<b>79,99%</b>
5	<b>Menthol</b>	<b>5%</b>
	<b>Natriumdisulfit</b>	<b>0,01 %</b>

**Beispiel 3:****Ethanol/ Wasser**

10	<b>Nikotin</b>	<b>15%</b>
	<b>HPMC</b>	<b>79,95%</b>
	<b>Menthol</b>	<b>5%</b>
	<b>Vitamin E</b>	<b>0,05 %</b>

15 **Vergleichsbeispiel:****wie Beispiel 1, jedoch ohne Ascorbylpalmitat.**

Filmförmige Zubereitungen mit den in den Beispielen angegebenen Zusammensetzungen wurden einem Stabilitäts-Test unterzogen. Hierbei wurden die Filme bei 40 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75 % gelagert und in bestimmten Zeitabständen (2 Wochen, 1 Monat, 3 Monate) die durch oxidative Prozesse bedingte Verringerung des Wirkstoffgehalts bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 dargestellt, wobei die Prozentwerte den Gehalt an Abbauprodukten, bezogen auf den Gehalt an aktiver Substanz (Wirkstoff), angeben.

### Ansprüche

1.    Filmförmige wirkstoffhaltige Zubereitung zur Applika-  
tion in der Mundhöhle oder zur transmukosalen Applikation,  
5    dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine Peroxid-  
Zahl aufweist, die höchstens 40 beträgt.
2.    Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie eine Peroxid-Zahl aufweist, die höchstens 15, vor-  
10    zugsweise höchstens 5 beträgt.
3.    Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß sie im wesentlichen frei ist von aktivem Sau-  
erstoff, wobei sich der Begriff "aktiver Sauerstoff" auf  
15    molekularen Sauerstoff sowie auf sauerstoffhaltige Verbin-  
dungen bezieht, in denen Sauerstoff eine höhere Oxidations-  
stufe als -2 aufweist, insbesondere Peroxide mit der allge-  
meinen Struktur  $R-O-O-R'$ , worin R und R' aus der Gruppe  
ausgewählt sind, die aus Alkylresten und Wasserstoff be-  
20    steht, und wobei R und R' gleich oder verschieden sein kön-  
nen.
4.    Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Antioxidans  
25    enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die Ascor-  
binsäure, Ascorbylpalmitat, Natriumsulfit, Natriumdisulfit,  
Natrium-metabisulfit, Tocopherole (Vitamin E), Tocopherola-  
cetate, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Vitamin A, Propylgal-  
lat, Octylgallat, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol  
30    umfaßt.
5.    Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Konzentration des Antioxidans / der Antioxidantien  
0,001 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 3 Gew.-% beträgt.



6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine ein- oder mehrschichtige Polymermatrix aufweist, wobei mindestens eine Schicht  
5 wirkstoffhaltig ist.

7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix ein oder mehrere Polymer(e) enthält, die aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, welche Cellulose-Ether, insbesondere Ethylcellulose, Propylcellulose, Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Gemischen von Cellulose-Ethern, sowie Celluloseacetat, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyurethan, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alginate, Pectine, Gelatine, Stärke, und natürliche Gummen umfaßt.  
10  
15

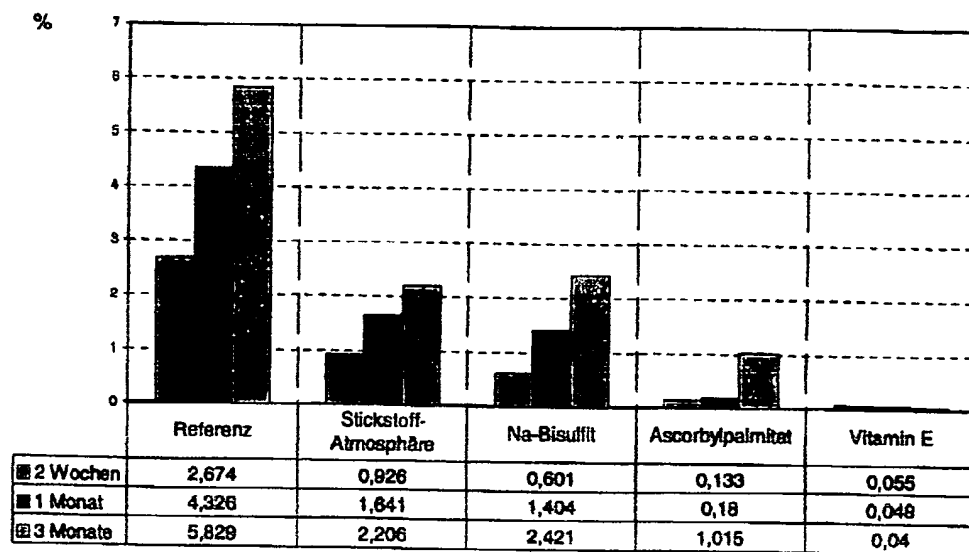
8. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix ein oder mehrere Polymer(e) enthält, das/die aus der Gruppe der hydrophilen, wasserlöslichen oder in wässrigen Medien zerfallsfähigen Polymere ausgewählt ist/sind, vorzugsweise aus der Gruppe, welche Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylate, wasserlösliche Polysaccharide, insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane und Pektine, Proteine, vorzugsweise gelbildende Proteine, insbesondere Gelatine, umfaßt.  
20  
25  
30

9. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Schicht oder zumindest eine Oberfläche der Zubereitung mukoadhäsive Eigenschaften aufweist.  
35

10. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Zusatzstoffe enthält, ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Farbstoffe und Pigmente, Zerfallsförderer, Netzmittel, re-  
5 sorptions- oder permeationsfördernden Substanzen, pH-Regulatoren, Füllstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe und Süßstoffe.
- 10 11. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff enthält, der aufgrund seiner chemischen Struktur für einen Angriff durch Peroxidradikale empfänglich ist.
- 15 12. Verwendung einer Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur transmukosalen Verabreichung von Arzneimittelwirkstoffen, vorzugsweise zur Applikation in der Mundhöhle.
- 20 13. Verwendung einer Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche als orale Darreichungsform zur Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt.
14. Verwendung einer Zubereitung nach einem der vorange-  
25 henden Ansprüche zur Freisetzung von Geschmacks- oder Aromastoffen in der Mundhöhle.
15. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen wirkstoffhaltigen Zubereitung zur Applikation in der Mundhöhle oder zur transmukosalen Applikation, gekennzeichnet durch  
30 folgende Arbeitsschritte:
- (a) Bestimmung der Peroxidzahl eines jeden der für die Herstellung der Zubereitung gemäß Rezeptur vorgesehenen Formulierungsbestandteils;

- (b) Auswahl der Formulierungsbestandteile in der Weise, daß die Summe der Peroxidzahlen der einzelnen Formulierungsbestandteile höchstens 40 beträgt, wobei die Peroxidzahl eines jeden Formulierungsbestandteils entsprechend dem prozentualen Anteil dieses Bestandteils an der Zubereitung gewichtet wird;
- (c) Herstellung einer Lösung, Dispersion oder Schmelze, welche die ausgewählten Formulierungsbestandteile sowie den/die freizusetzenden Wirkstoff(e) enthält;
- (d) Beschichtung dieser Lösung, Dispersion oder Schmelze auf eine inerte Unterlage durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren und nachfolgende Trocknung oder Abkühlung, wodurch eine Filmschicht gebildet wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Summe der Peroxidzahlen höchstens 15, vorzugsweise höchstens 5 beträgt.
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Formulierungsbestandteil im Anschluß an Schritt (a) einer Behandlung mit Reduktionsmittel(n) unterworfen wird, welche(s) geeignet ist/sind, den Peroxid-Gehalt zu vermindern.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Behandlung in der Weise durchgeführt wird, daß der Formulierungsbestandteil in einer alkoholischen Lösung, vorzugsweise in methanolischer oder ethanolischer Lösung, mit der wässrigen Lösung eines anorganischen Sulfitsalzes oder Hydrogensulfitsalzes, vorzugsweise mit Natriumsulfit oder Natriumhydrogensulfit, versetzt wird.

Fig. 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/04816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/00 A61K31/465

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 02 066016 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); BRANDT PETRA (DE);) 29 August 2002 (2002-08-29) the whole document page 8, line 4-8 page 17, line 29 -page 18, line 9 claim 12  --  -/--	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2003

Date of mailing of the international search report

18/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentkan 2  
NL - 2230 MV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luangkhot, N

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04816

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 380 367 A (STAFFORD MILLER LTD ;STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV (BE)) 1 August 1990 (1990-08-01)	1-18
Y	the whole document page 4, line 53 -page 5, line 7 page 5, line 43-57 examples 1-9 example 3 claims 1-9 page 9, line 44 abstract	1-18
X	EP 0 539 215 A (STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV ;STAFFORD MILLER LTD (GB)) 28 April 1993 (1993-04-28)	1-18
Y	the whole document page 2, line 37,38 - line 53,54 page 3, line 6-46 page 4, line 27,28 examples 1-13 example 5 page 6, line 50,51 claims 1-10	1-18
Y	DUNNETT P C ET AL: "STUDY OF THE FATE OF BRONOPOL AND THE EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON N NITROSAMINE FORMATION IN SHAMPOOS AND SKIN CREAMS" INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE, vol. 6, no. 5, 1984, pages 241-248, XP009016766 ISSN: 0142-5463 the whole document abstract	4
A	US 6 183 775 B1 (VENTOURAS KIMON) 6 February 2001 (2001-02-06) the whole document	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/04816

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: —  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.2

The current Claims 1-2 and 15 relate to a product and method defined by the following parameters:

P1: the preparation has a peroxide number of at most 40 (or 15 or 5).

The use of these parameters in the given context has to appear as lacking in clarity (PCT Article 6). It is impossible to compare the parameters selected by the applicant with the relevant prior art disclosure. The lack of clarity is such as to make it impossible to conduct a meaningful complete search. The search was therefore limited to the antioxidants in Claim 4. The general concept underlying the present invention was thus taken into account.

The current Claims 1-2 and 15 relate to a product and method defined by a desirable characteristic or property, namely "the preparation has a peroxide number of at most 40 (or 15 or 5)".

The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the antioxidants in Claim 4. The general concept underlying the present invention was thus taken into account.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining

Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066016	A	29-08-2002	DE 10107659 A1 WO 02066016 A2	05-09-2002 29-08-2002
EP 0380367	A	01-08-1990	US 5032384 A AT 97805 T AU 622756 B2 AU 4876190 A CA 2008739 A1 DE 69004817 D1 DE 69004817 T2 DK 380367 T3 EP 0380367 A1 ES 2060014 T3 JP 2270815 A JP 2764451 B2 NZ 232250 A	16-07-1991 15-12-1993 16-04-1992 09-08-1990 27-07-1990 13-01-1994 14-04-1994 28-02-1994 01-08-1990 16-11-1994 05-11-1990 11-06-1998 26-04-1991
EP 0539215	A	28-04-1993	AT 169228 T AU 658681 B2 AU 2726692 A CA 2081269 A1 DE 69226491 D1 DE 69226491 T2 DK 539215 T3 EP 0539215 A1 ES 2119800 T3 JP 2671248 B2 JP 6128176 A NZ 244862 A US 6017520 A	15-08-1998 27-04-1995 29-04-1993 24-04-1993 10-09-1998 14-01-1999 03-05-1999 28-04-1993 16-10-1998 29-10-1997 10-05-1994 26-07-1995 25-01-2000
US 6183775	B1	06-02-2001	AU 2891997 A BR 9709452 A CA 2251623 A1 CN 1218395 A CZ 9803659 A3 WO 9742941 A2 EP 0906089 A2 HU 9903658 A2 JP 2000504028 T NO 984773 A PL 329744 A1 RU 2192245 C2 TR 9802305 T2 ZA 9704077 A	05-12-1997 10-08-1999 20-11-1997 02-06-1999 17-02-1999 20-11-1997 07-04-1999 28-03-2000 04-04-2000 13-10-1998 12-04-1999 10-11-2002 21-06-2002 24-11-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 03/04816

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/00 A61K31/465

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 02 066016 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); BRANDT PETRA (DE);) 29. August 2002 (2002-08-29) das ganze Dokument Seite 8, Zeile 4-8 Seite 17, Zeile 29 -Seite 18, Zeile 9 Anspruch 12  ----- -/-	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*K\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*V\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*B\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

4. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2230 HW Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luangkhot, N

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04816

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 380 367 A (STAFFORD MILLER LTD ;STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV (BE)) 1. August 1990 (1990-08-01)	1-18
Y	das ganze Dokument Seite 4, Zeile 53 -Seite 5, Zeile 7 Seite 5, Zeile 43-57 Beispiele 1-9 Beispiel 3 Ansprüche 1-9 Seite 9, Zeile 44 Zusammenfassung	1-18
X	EP 0 539 215 A (STAFFORD MILLER CONTINENTAL NV ;STAFFORD MILLER LTD (GB)) 28. April 1993 (1993-04-28)	1-18
Y	das ganze Dokument Seite 2, Zeile 37,38 - Zeile 53,54 Seite 3, Zeile 6-46 Seite 4, Zeile 27,28 Beispiele 1-13 Beispiel 5 Seite 6, Zeile 50,51 Ansprüche 1-10	1-18
Y	DUNNETT P C ET AL: "STUDY OF THE FATE OF BRONOPOL AND THE EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON N NITROSAMINE FORMATION IN SHAMPOOS AND SKIN CREAMS" INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE, Bd. 6, Nr. 5, 1984, Seiten 241-248, XP009016766 ISSN: 0142-5463 das ganze Dokument Zusammenfassung	4
A	US 6 183 775 B1 (VENTOURAS KIMON) 6. Februar 2001 (2001-02-06) das ganze Dokument	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/04816

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 bzw. 15 sind auf ein Produkt bzw. Verfahren, das mittels folgender Parameter definiert wird, zu beziehen: P1: die Zubereitung weist eine Peroxidzahl auf, die höchstens 40 (oder 15 oder 5) beträgt.

Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf die in Anspruch 4 eingesetzte Antioxidans. Damit wurde die allgemeine Idee berücksichtigt, die die vorliegende Erfindung zugrunde liegt.

Die geltenden Patentansprüche 1-2 bzw. 15 beziehen sich auf ein Produkt bzw. Verfahren, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich "die Zubereitung weist eine Peroxidzahl auf, die höchstens 40 (oder 15 oder 5) beträgt". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt bzw. Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die in Anspruch 4 eingesetzte Antioxidans. Damit wurde die allgemeine Idee berücksichtigt, die die vorliegende Erfindung zugrunde liegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04816

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02066016	A	29-08-2002	DE 10107659 A1 WO 02066016 A2	05-09-2002 29-08-2002
EP 0380367	A	01-08-1990	US 5032384 A AT 97805 T AU 622756 B2 AU 4876190 A CA 2008739 A1 DE 69004817 D1 DE 69004817 T2 DK 380367 T3 EP 0380367 A1 ES 2060014 T3 JP 2270815 A JP 2764451 B2 NZ 232250 A	16-07-1991 15-12-1993 16-04-1992 09-08-1990 27-07-1990 13-01-1994 14-04-1994 28-02-1994 01-08-1990 16-11-1994 05-11-1990 11-06-1998 26-04-1991
EP 0539215	A	28-04-1993	AT 169228 T AU 658681 B2 AU 2726692 A CA 2081269 A1 DE 69226491 D1 DE 69226491 T2 DK 539215 T3 EP 0539215 A1 ES 2119800 T3 JP 2671248 B2 JP 6128176 A NZ 244862 A US 6017520 A	15-08-1998 27-04-1995 29-04-1993 24-04-1993 10-09-1998 14-01-1999 03-05-1999 28-04-1993 16-10-1998 29-10-1997 10-05-1994 26-07-1995 25-01-2000
US 6183775	B1	06-02-2001	AU 2891997 A BR 9709452 A CA 2251623 A1 CN 1218395 A CZ 9803659 A3 WO 9742941 A2 EP 0906089 A2 HU 9903658 A2 JP 2000504028 T NO 984773 A PL 329744 A1 RU 2192245 C2 TR 9802305 T2 ZA 9704077 A	05-12-1997 10-08-1999 20-11-1997 02-06-1999 17-02-1999 20-11-1997 07-04-1999 28-03-2000 04-04-2000 13-10-1998 12-04-1999 10-11-2002 21-06-2002 24-11-1997